Primera vacuna recombinante frente a la hemoncosis ovina

resumen

Un equipo de investigación de la Universidad Complutense de Madrid ha logrado la inmunización frente a *Haemonchus contortus*, el nematodo parásito más relevante del ganado ovino a nivel mundial, mediante una proteína recombinante de corderos. Se trata de la primera inmunización con un producto recombinante frente a este parásito.

a fondo

El ganado ovino fue domesticado por el hombre hace más de 9000 años, y en la actualidad continúa siendo una de las especies domésticas más importantes en todo el mundo. La Unión Europea es la segunda productora mundial de esta especie, después de China, y a su vez España y Gran Bretaña suponen más del 50% de la producción europea. Las ovejas y los corderos poseen una alta eficiencia para transformar pastos de escasa productividad en carne, leche y lana de elevada calidad, además de adaptarse a condiciones climáticas adversas. Por ello, constituyen una fuente muy relevante de ingresos y recursos alimentarios en muchas regiones del mundo de escaso desarrollo y climatología extrema. El sistema de producción está ligado en su mayoría a modelos "extensivos", es decir, al pastoreo en áreas abiertas.

Figura 1: Ganado ovino, el más afectado por *Haemonchus contortus*

En este contexto muchos parásitos, y de forma especial los helmintos gastrointestinales, son la causa más importante de pérdidas económicas en este tipo de ganado. Entre los helmintos parásitos una especie hematófaga, *Haemonchus contortus*, presente desde el Ecuador hasta cerca del círculo Polar y que se localiza en el abomaso (estómago) de ovejas y corderos es, sin duda, el más importante (Figura 1). La enfermedad que produce se denomina hemoncosis, y supone por sí sola el 15% de todas las enfermedades gastrointestinales del ganado ovino y

caprino en el mundo, que causa muertes en animales jóvenes y disminución de la producción en adultos.

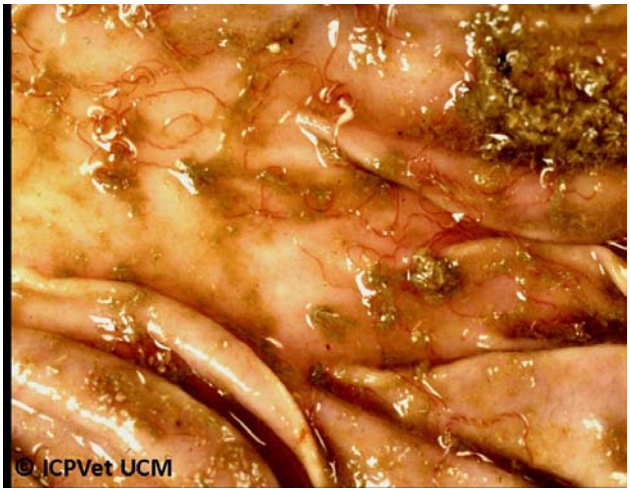

Figura 2:
H.contortus en estómago de cordero. El color rojo de los helmintos corresponde a la sangre ingerida.

Hasta ahora el control de esta enfermedad se ha basado en el uso de fármacos antiparasitarios. Sin embargo, su uso indiscriminado y no eficiente, junto con el potencial adaptativo de *Haemonchus*, han provocado la aparición de poblaciones del helminto resistentes a todos los antihelmínticos disponibles. Además, existe una creciente preocupación por la presencia de residuos con actividad farmacológica en la carne y en la leche, como consecuencia de la administración de estos compuestos, y la concentración del sector farmacéutico no ha facilitado el lanzamiento de nuevas moléculas con actividad frente a este parásito.

Entre las estrategias alternativas para el control de esta enfermedad, nuestro grupo de investigación (www.ucm.es/info/icpvet) consideró que la inmunoprofilaxis era un sistema a considerar. El reto no era fácil, ya que hasta ese momento los intentos de vacunación habían tenido resultados inconsistentes. Se habían logrado protecciones significativas de corderos con algunas proteínas de *Haemonchus*. Sin embargo, dado que no es posible cultivar esta especie parásita en laboratorio, y las proteínas protectoras solo aparecían en el estadio adulto, la vacunación con dichos productos era inviable tanto desde un punto de vista económico como ético, ya que exigiría infestar corderos y sacrificarles para obtener parásitos adultos. La solución podría venir de la aplicación de tecnología de ADN recombinante, mediante la producción de proteínas de *H.contortus* en bacterias (*Escherichia coli*). Dada la importancia económica del sector ovino y de la enfermedad producida, los intentos han sido muy numerosos (p.e. H11, H-gal-GP, E/S), pero los resultados obtenidos no cumplían las expectativas, ya que mientras que las proteínas purificadas podían inducir protección en los animales vacunados, las proteínas recombinantes no provocaban ninguna protección en los animales.

Figura 3: Ciclo biológico de *H.contortus* e impacto favorable de la vacunación frente al helminto.

En el año 2000 nuestro equipo de investigación observó que una fracción de proteínas del parásito podía provocar un grado notable de protección en corderos de menos de seis meses de edad, frente a la infestación con el parásito. Estos resultados, aunque sugerentes, tenían dos importantes limitaciones. Por una parte se trataba de proteínas que solamente estaban presentes en los parásitos adultos y su concentración era muy baja; por otra, el potenciador (adyuvante) empleado, junto con la fracción de proteínas (antígeno), para provocar la vacunación de los corderos podía ser útil en experimentación pero era inaceptable para el mercado. En estas condiciones, era necesario explorar las posibilidades de la tecnología de ADN recombinante para producir el antígeno protector, valorar su capacidad para provocar la protección de los animales y, además, emplear un adyuvante aceptable en la producción animal. Tras sucesivos intentos, algunos con éxitos parciales y otros con notables fracasos (año 2010) en la vacunación, se diseñó una nueva estrategia, con la construcción de una biblioteca genómica (ADN) de *H.contortus* y la selección de los genes correspondientes a las proteínas con capacidad protectora. Disponíamos de un excelente sistema de control del material biológico, conservado desde el inicio de los intentos de vacunación.

Una vez identificado el gen, se ligó a un vector de clonación, y posteriormente a un vector de expresión en la bacteria (*E.coli*) seleccionada. Como resultado se logró la producción de una proteína de bajo peso molecular (Hc23 recombinante, rHc23). El aspecto más importante, sin embargo, radicaba en la capacidad de esta proteína recombinante para inmunizar corderos frente a *H.contortus*. La vacunación se ensayó en un experimento que incluía la inmunización y posterior reto con 15000

larvas del parásito administradas por vía oral. La inmunización con rHc23 provocó una protección muy significativa, con reducciones del 70-85% en el número de helmintos en el estómago, menores eliminaciones de huevos del parásito con las deyecciones (reducciones del 57-79%), ausencia de alteraciones hemáticas de los animales vacunados y mayor ganancia de peso (Figura 2). Así, la protección inducida redujo la carga parasitaria de los corderos y minimizó el efecto patógeno más notable del helminto (anemia).

La reducción de la eliminación fecal de huevos de *H.contortus* evitó los niveles elevados de huevos en el medio, reduciendo de esta forma el nivel de riesgo ambiental. Además, esta protección se logró mediante adyuvantes comerciales autorizados. Desde un punto de vista práctico, la actividad de la proteína recombinante (rHc23) apunta a su interés como candidato para su desarrollo industrial, y por ello se ha solicitado la protección de la patente sobre el antígeno y la inmunización. Desde un punto de vista científico, se trata de la primera vacuna recombinante frente a la hemoncosis en el mundo.

« « « « « « « « « « « « « « « « « « más información

Autores: José Mª Alunda, Montserrat Cuquerella, Elshaima Mohamed Fawzy
Departamento de Sanidad Animal
Facultad de Veterinaria
Web del grupo de investigación *Research and Control of Parasites in Veterinary Medicine (ICPVet):* http://www.ucm.es/info/icpvet